Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Kiel
Direktor: Professor Dr. R. Schröder

STANFORD UNIVERSITY LIBRARIES
MAY 31 1932

Über den Glykogengehalt von Plazenta und fötaler Leber sowie seine Beeinflußbarkeit durch alimentäre Hyperglykämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
Eberhard Rabe
aus Wilhelmshaven

1930

Druckerei der Kieler Zeitung G. m. b. H.

Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Kiel
Direktor: Professor Dr. R. Schröder

Über den Glykogengehalt von Plazenta und fötaler Leber sowie seine Beeinflußbarkeit durch alimentäre Hyperglykämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
Eberhard Rabe
aus Wilhelmshaven

1930

Druckerei der Kieler Zeitung G. m. b. H.

Nr. 21
Rektoratsjahr 1930/31
Referent: Privat-Dozent Dr. Keßler
Korreferent: Professor Dr. Schröder
Zum Druck genehmigt: Professor Dr. Schröder, z. Zt. Dekan

Meinen Eltern!

Die große Wichtigkeit, die die Placenta in der Entwicklung des Föten als Vermittlerin des gesamten Stoffwechsels besitzt, bringt es mit sich, daß Untersuchungen über die Tätigkeit dieses Organs mehr und mehr an wissenschaftlichem und therapeutischem Interesse gewinnen. Sowohl Physiologie wie auch Gynäkologie sind bemüht, den schwierigen Fragenkomplex zu klären; ist doch die nächste Tagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie speziell den Problemen der Biologie der Placenta gewidmet. Hierbei nehmen die Untersuchungen über die im intervillösen Raume und in den Zotten sich abspielenden Vorgänge einen großen Raum ein, da hier der Austausch von mütterlichem Aufbaumaterial und kindlichen Stoffwechselprodukten stattfindet. In engem Zusammenhang damit steht die Frage nach der Bedeutung und Funktion der Langhans'schen Zellen, die durch ihren Glykogenreichtum während der 3 Monate ihres Bestehens die Aufmerksamkeit auf sich lenkten. Auch die vorliegende Arbeit möchte versuchen, auf Grund experimenteller Untersuchungen über den quantitativen Glykogen-Gehalt der Placenta und der fötalen Leber einen Beitrag zur Erklärung der Funktion dieser Organe zu liefern.

Das Glykogen, eine Polyhexose, die einen dauernden Bestandteil fast aller tierischen Gewebe — insbesondere der Muskel- und Leberzellen — bildet, wurde im Jahre 1855 von Claude Bernard entdeckt, der es 1859 auch in der Placenta von Mäusen fand. In seiner Abhandlung: Sur une nouvelle fonction du placenta (zitiert nach Driessen [7]) stellte er folgende Theorie auf: Le placenta paraît destiné pendant les premiers temps du développement foetal à accomplir la fonction glycogénique du foie, avant que celui-ci ait acquis chez le foetus le développement et la structure, qui lui permettent plus tard de fonctionner". Schon Bernard weist auf die Schwierigkeit der Untersuchung hin, da das Glykogen sich nach dem Tode des Gewebes sehr schnell in Zucker umwandelt. Nach seiner Ansicht bleibt in der ersten Hälfte der Schwangerschaft die im Aufbau befindliche fötale Leber funktionslos, an ihrer Stelle übernimmt die Placenta die Leberfunktion bezw. die Produktion des Glykogens, wobei letztere je nach Tierart teils im vasculären, teils im glandulären Teil stattfindet. Hingegen atrophieren in der 2. Hälfte der Gravidität die glykogenbildenden Zellen: „et c'est précisement au moment où le foie est développé et que ces cellules ayant aquis leur forme définitive commencent à sécréter la matière glycogène, que l'organe hépatique de l'amnois tend à disparaître.

Claude Bernard's Theorie fand bereits im selben Jahr durch Rouget heftigen Widerspruch. „Da das Glykogen nicht nur im intrauterinen Leben, sondern auch nach der Geburt ein konstanter Anteil des geschichteten Epithels sei, könne von einer sekretorischen Funktion, gleich den Leberzellen, keine Rede sein." Diese Frage hat in der folgenden Zeit ein lebhaftes Für und Wider entfesselt und ist bis auf den heutigen Tag so gut wie offen geblieben.

Von Untersuchern, die sich mit der Frage des Glykogengehaltes von Mäuseplacenten nach der histologischen Seite hin befaßten, sind besonders Godet, Barfurth, Maximow, Marchand, Chipman und Schönfeld zu erwähnen. Auf ihre Untersuchungen kann jedoch im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht näher eingegangen werden.

Claude Bernard hatte in seinen tierexperimentellen Untersuchungen nicht nur den Glykogengehalt von Placenten, sondern auch den der fötalen Leber festgestellt und versucht, die Beziehungen, die zwischen diesen beiden Organen in Hinsicht auf den Kohlehydratstoffwechsel des Föten bestehen, zu erklären.

Es lag nahe, diese Untersuchungen auch auf menschliche Placenten und menschliche fötale Lebern auszudehnen. August Kramer (1,2) stellte 1888 den Glykogengehalt von 3 frischen ausgetragenen Placenten mit Hilfe des später näher zu erörternden Kali-Verfahrens fest und fand einen Durchschnittsgehalt an Glykogen von 0,1%. Die einzelnen Werte lauten:

	Placentargew.	Glykogen
a)	491,5 g	0,4363 g = 0,09%
b)	472,0 g	0,3240 g = 0,07%
c)	292,0 g	0,2921 g = 0,10%

Des weiteren untersuchte Kramer die Lebern dreier totgeborener Kinder und fand folgende Glykogenwerte:

	Gesamtgew. d. Leber	Glykogengeh. i. %	Gewicht d. Kindes
Leber I:	137,2 g	2,15%	3330 g
Leber II:	87,0 g	1,20%	2050 g
Leber III:	66,0 g	1,00%	2200 g

Auf diese Zahlen wird bei der Auswertung der eigenen Ergebnisse näher eingegangen werden.

Von der histochemischen Seite behandelte Th. Langhans (3) das Problem in seiner 1890 erschienenen Arbeit: „Über Glykogen in pathologischen Neubildungen und in den menschlichen Eihäuten." Er fand, daß das Uterusepithel konstant glykogenhaltig ist, sowohl an der Oberfläche wie auch in den Drüsen. Dagegen sah er in der ausgestoßenen reifen menschlichen Pla-

centa kein Glykogen, wohl aber in einigen sehr jungen Eiern, die einen Durchmesser von etwa 1,5 bis 2 cm besaßen. Das Bindegewebe des Amnions enthielt Glykogen, in besonders reichem Maße fand es sich ferner im Bindegewebe des Chorions, in geringeren Mengen in der Decidua.

Mit den Langhans'schen Untersuchungen setzte sich E. Gierke (4) 1905 auseinander. Auch er betonte die Schwierigkeit der exakten Untersuchung infolge der dem Glykogen eigenen Neigung zu postmortalem Zerfall, die stark variiert je nach Art der glykogenhaltigen Zelle, der Krankheit und der Aufbewahrung der Leiche. Er untersuchte die Lebern von Kaninchen-, Schweine- und Mäuse-Embryonen und fand sie in der ersten Hälfte der Schwangerschaft durchweg glykogenfrei. Die Kaninchenplacenta war glykogenhaltig, allerdings war ein deutlicher Abfall der Glykogenwerte mit dem Alter der Schwangerschaft erkennbar. Bei jungen menschlichen Föten ergab sich am konstantesten ein Vorkommen von Glykogen im Epithel und Bindegewebe des Amnions. Im Chorion-Bindegewebe fand sich gleichfalls Glykogen, nicht dagegen im Epithel. In der Decidua lag es frei in Kugelform oder halbmondartig in den Zellen, ebenso im Drüsenepithel der Serotina und Vera.

Moscatti (5) untersuchte die Menge des in der menschlichen Placenta enthaltenen Glykogens und fand einen mittleren Wert von 0,5%. Das ganze in der Placenta enthaltene Glykogen beträgt nach seinen Angaben, die keinen Einblick in die verwandte Methode gestatten, etwa 3 g. Die Placenta einer unreifen Frucht enthält relativ mehr Glykogen als die einer ausgetragenen.

Von weiteren Untersuchern ist Opocher (6) zu nennen, der das Vorkommen relativ großer Glykogenmengen in der menschlichen Placenta bestätigen konnte.

In einer größeren Arbeit beschäftigte sich Drießen (7) mit dem Glykogengehalt der menschlichen Placenta und Eihäute, wobei er die histochemische Methode anwandte. Nach seinen Untersuchungen geht die Wucherung der Uterusdrüse in den ersten Monaten der Gravidität Hand in Hand mit einer Anhäufung und Absonderung von Glykogen in das Lumen der Drüsen. Die nicht gewucherten Drüsen sind glykogenfrei im Gegensatz zu den für die Schwangerschaft charakteristischen, fast adenomatösen Drüsen, die reichlich Glykogen enthalten. Dagegen verschwindet diese Substanz, wenn im weiteren Verlauf der Gravidität die Drüsenlumina in längliche, fast epithellose Spalten und Lücken umgewandelt sind. Drießen faßt die Glykogenproduktion der Uterusschleimhaut als testimonium activitatis auf, verursacht durch Reize, die durch die Schwangerschaft, Stauungen, Verlagerungen des Uterus, Myome usw. gesetzt sind. In den toten Zellen soll sich kein Glykogen finden. Drießen sah in der Decidualzelle nur zeitweise Glykogen, je

älter und reifer die Placenta, desto mehr verschwindet es. Was die periphere Schicht anbetrifft, so ist das Ei in den frühesten Stadien menschlicher Placentation von einer Schicht glykogenreicher Zellen umgeben, die sich an der Berührungsstelle von mütterlichem und fötalem Gewebe befinden. In den insulären (Langhans'schen) Knoten war in den ersten drei Monaten der Gravidität konstant Glykogen zu bemerken, im vierten und fünften nahm es ab, um vom sechsten Monat ab vollständig zu fehlen. Das Syncytium war glykogenfrei, die Langhans'sche Zellschicht war selten glykogenhaltig, wohl aber das darunter liegende Bindegewebe. Im Bindegewebe des Chorions und der Zotten lag das Glykogen in Form von Kugeln; ein Schwund dieser Kugeln war in den späteren Monaten zu bemerken. Drießen kam zu dem Schluß, daß beim Menschen ein Glykogenschwund der Placenta vor der Hälfte der Schwangerschaft eintritt; die maximale Speicherung findet sich zwischen der dritten und achten Woche.

Der von Ballerini (8) errechnete Glykogengehalt der Placenta war schwankend und betrug etwa 0,615% bis 0,106%; auch er betont den bereits in den ersten Stunden nach Ausstoßung der Placenta einsetzenden Glykogenabbau.

Flesch (9) befaßt sich u. a. mit den Arbeiten von Gierke und Drießen und untersuchte 9 reife Placenten, in denen er Glykogen feststellen konnte. Es fand sich in stärkerem Maße im maternen Teil; die Decidua enthielt konstant Glykogen. Die fötalen Anteile waren ärmer daran, ein großer Teil der Zotten überhaupt frei. Im Syncytium war Glykogen relativ oft vorhanden, allerdings nur in geringen Mengen. Amnion und Chorion enthielten regelmäßig Glykogen. In jungen Placenten fand Flesch, ebenso wie Bernard und Drießen, viel Glykogen. So sah er in den Langhans-Zellen sowie im Zottenbindegewebe geradezu übergroße Mengen der Substanz. Mit dem Schwund der Langhans-Zellen war eine Abnahme des Glykogengehaltes der fötalen Anteile festzustellen. In der reifen Placenta dominierte das Glykogen im maternen Teil. Flesch bestreitet Drießens Ansicht, wonach die Glykogen-Ablagerung in den gewucherten Uterusdrüsen als testimonium activitatis aufzufassen sei und spricht dem Uterusepithel eine spezifische, glykogenproduzierende Fähigkeit ab. Seine Ansicht deckt sich mit der E. Gierkes, der den Glykogengehalt als eine morphologisch fixierte Stoffwechselphase auffaßt, die an der durch irgendwelche Umstände zu gesteigerter Kohlehydrataufspeicherung oder verminderter Verarbeitung gebrachten Zelle auftritt.

Aschheim (10) stellte Untersuchungen an über den Glykogengehalt der Uterusschleimhaut in den verschiedenen Stadien des menstruellen Zyklus, auf die jedoch nicht näher eingegangen werden kann. Während der Gravidität sah er eine reichliche Glykogenablagerung in den Drüsenzellen und Lu-

mina, sowie in den zu Deciduazellen umgewandelten Stromazellen. Im Amnionepithel war kein Glykogen festzustellen, wohl aber in wechselndem Maße innerhalb oder zwischen den Zellen des Chorionbindegewebes und des Chorionzottenbindegewebes. Der Epithelüberzug der Zotten enthielt Glykogen, massige Anhäufungen fanden sich in den Langhans-Inseln.

In Halban—Seitz: „Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes" geht H. A. Dietrich (11) näher auf die Frage des Kohlehydratstoffwechsels des Fetus ein. Einem Teil der Autoren, so Cohnstein, Zuntz, Ballerini und Morris, schien ein Übergang des Zuckers vom mütterlichen in das fötale Blut auf dem Wege der Diffusion durchaus möglich, ein Standpunkt, den Merlitti nicht teilt. Des weiteren werden die Untersuchungen behandelt, die Goldmann an Ratten und Mäusen anstellte. Goldmann wies Glykogen in den Lumina der Uteringefäße nach und nahm an, daß der wachsende Embryo im mütterlichen Organismus einen funktionellen Reiz zur Glykogenmehrbildung auslöst und zugleich im Uterus ein Zentrum schafft, in welches das Glykogen auf dem Wege der mütterlichen Blutbahn angezogen wird. Dort, in den perivasculären Zellen findet die Glykogenspeicherung statt. Diese Zellen isolieren sich von der Gefäßwand und treten als „Glykogenträger" in die Decidua. Goldmann beobachtete, wie aus diesen Glykogenträgern, die zwischen die fötalen Zellen eingekeilt waren, das Glykogen in diese übertrat und in feinen Körnchen nachweisbar war. Auch unmittelbar aus dem mütterlichen Blutextravasat nahmen die fötalen Zellen Glykogen auf.

Dellepiane (12) fand in unmittelbar nach der Geburt untersuchten Placenten einen mittleren Glykogengehalt von 3,3 ‰.

Guggesberg (13) befaßte sich mit der normalen und pathologischen Physiologie der Placenta. Er bemerkte bei seinen Durchblutungsversuchen, die mit dem Apparat von Wohlgemut ausgeführt wurden, einen deutlichen Stoffabbau in der Placenta, als dessen Quelle er fermentative Vorgänge ansieht. Nach Manda (Chem. Abteilung des Rud. Virchow-Krankenhauses Berlin) war in der Placenta 4- bis 8mal mehr Diastase festzustellen als in der Leber. Desgleichen wurde auch Invertase, Glykolyse, Carboxylase usw. gefunden. Aber auch eine aufbauende Tätigkeit der Placenta konnte bestätigt werden. Guggesberg teilt die Ansicht Goldmanns, daß durch das Eintreten der Gravidität eine Glykogenstapelung im mütterlichen Organismus überhaupt begünstigt werde, nicht unbedingt, da für die menschliche Leber während der Schwangerschaft von einzelnen Autoren Fettinfiltration und Glykogenmangel nachgewiesen ist. Der Fetus scheint zur Deckung seines Kohlehydratbedarfes vom Zuckervorrat im mütterlichen Blut relativ unabhängig zu sein. Beim Fetus fand sich ein durch-

schnittlicher Blutzuckergehalt von 0,47%, während das mütterliche Blut 1,16% enthielt. Allerdings konnte Merletti eine bei der Mutter vorhandene Hyperglykämie auch beim Fetus feststellen.

Clogue und Pichon (14) fanden bei der chemischen Bestimmung des Glykogens nach der Methode von Bertrand bei 6 Untersuchungen der Lebern von drei bis sechs Monate alten Föten ein Ansteigen des Glykogengehaltes von 1,8 g bis zu 29,5 g. Hingegen sank der Glykogengehalt der Placenta, wie 7 Untersuchungen erwiesen, vom dritten Schwangerschaftsmonat bis zum Ende der Schwangerschaft von 2,75 g auf einen Durchschnittswert von einem Gramm.

Hayashi (15) konnte feststellen, daß der Gehalt der Placenta an diastatischem Ferment stärker ist als der der Leber. Demgemäß ließ sich ein sehr starker Glykogenabbau innerhalb der Placenta nachweisen.

Cahane (16) untersuchte an 10 Tieren den Einfluß der Gravidität auf den Glykogengehalt der Leber. Bei 7 Tieren zeigte die Leber eine Verminderung des Glykogengehaltes, zweimal lag der Wert höher, einmal stimmten die Leberwerte des schwangeren und nichtschwangeren Tieres überein. Im Durchschnitt ergab sich eine Glykogenverminderung in der Gravidität von 3,58 % auf 3,19%.

Am gleichen Institut, an der die vorliegende Arbeit entstand, untersuchten Runge und Hartmann (17) die Durchlässigkeit der menschlichen Placenta für Glukose. Bei der Suche nach einer geeigneten Methode konnten die Untersucher feststellen, daß bei der Durchströmungsmethode die Mängel und Undichtigkeiten des Placentarsystems so groß sind, daß eine exakte Auswertung irgendwelcher analytischer Verfahren unmöglich gemacht wird. Es wurde daher nach eigener, im Original nachzulesender Methode den Nabelschnurgefäßen Blut entnommen und dieses auf den Glukosegehalt untersucht. Während Revez und Turold, Naeßlund, Dahli, von Oettingen, Hellmuth aus der stets nachweisbaren Differenz zwischen mütterlichem und Nabelschnurblut den Schluß ziehen, daß eine aktiv regulierende Funktion der Placenta vorhanden sein müsse, stehen Runge und Hartmann auf dem entgegengesetzten Standpunkt. Die Ansicht der ersterwähnten Autoren, die sich auf die Untersuchungen von Hofbauer gründet, geht dahin, daß die Placenta, analog der Leber, bei Angebot von Kohlehydraten den Zucker zu Glykogen aufbaut und umspeichert, um ihn nach Bedarf an den Fetus weiterzugeben, oder aber, daß die Permeabilität der Placenta für Zucker eine begrenzte ist. Runge und Hartmann konnten in einer früheren Arbeit die Befunde Hofbauers nicht bestätigen und kommen daher zu der obenerwähnten Ablehnung der Lehre Hofbauers und der darauf aufgebauten Schlüsse.

Auf diese Frage wird bei der Betrachtung der Glykogenwerte von normalen reifen Placenten und von Placenten von Frauen, bei denen vor und unter der Geburt eine künstliche alimentäre Hyperglykämie erzeugt wurde, zurückzukommen sein.

Bei der Bestimmung des Blutzuckerspiegels von Kreissenden, die längere Zeit hindurch in bestimmter Weise Glukose per os erhalten hatten, konnten die Untersucher zeigen, daß dem erhöhten mütterlichen Blutzuckerspiegel auch ein solcher des Fetus entsprach. Es wird aus dieser gleichsinnigen Beeinflussung beschlossen, daß eine aktive regulatorische Funktion der Placenta nicht vorhanden ist, wofür auch die großen Unterschiede des Glukosegehaltes von Nabelarterien- und Nabelvenenblut sprechen, die auf eine aktive, fötale Glukoregulation hindeuten.

Im Rahmen der von den obenangeführten Autoren erhobenen Fragestellung versucht die vorliegende Arbeit, einen Beitrag zur quantitativen Glykogenbestimmung der Placenta und der fötalen Leber und damit auch zur Frage der Regulierung des fötalen Kohlehydratstoffwechsels zu liefern.

Die Untersuchungen wurden ausgeführt nach der in der „klinischen Laboratoriumstechnik“ von Brugsch und Schittenhelm angegebenen makrochemischen Methode von E. Pflüger. Der größte Teil der weiter unten aufgeführten Placenten kam unmittelbar nach der Geburt zur Untersuchung. War dies nicht möglich, so wurden sie sofort auf Eis gelegt und spätestens nach einigen Stunden verarbeitet. Älteres Material wurde nicht verwandt. Unter gleichen Gesichtspunkten wurde die Sektion der Föten vorgenommen.

Die Placenten wurden zunächst von der Nabelschnur und den Eihäuten befreit, und anhaftendes Blut durch kurzes Einhüllen in Fließpapier entfernt. Das übrigbleibende Placentargewebe wurde mittels des Fleischwolfes zerkleinert, so daß ein Brei entstand, von dem 100 g in einen Kolben gefüllt wurden, der 100 ccm einer bereits seit längerer Zeit im siedenden Wasserbade befindlichen 60prozentigen Kaliumlauge enthielt. Hierdurch wurden die im Organbrei sich abspielenden fermentativen Vorgänge sofort unterbrochen. Im siedenden Wasserbade verblieb der Kolben 2 Stunden und wurde nach Abkühlung in ein Becherglas entleert. Der Kolben wurde mit 200 ccm destillierten Wassers gereinigt, so daß die Lösung auf 400 ccm gebracht wurde, zu der dann der Zusatz von 800 ccm 96prozentigen Alkohols erfolgte. Die Flüssigkeit blieb eine Nacht stehen, um eine gründliche Glykogenfällung zu erzielen. Am nächsten Tage wurde die über dem entstehenden Niederschlag befindliche Lösung durch ein großes Faltenfilter filtriert, während der Rest der Flüssigkeit mitsamt dem Niederschlag auf ein Blaubandfilter (Nr. 589 Schleicher & Schüll) gebracht und so lange mit 66prozentigem Alkohol gewaschen wurde, bis das Filtrat nahezu farblos ablief. Dann folgte eine Waschung mit absolutem

Alkohol, mit Äther und nochmals mit absolutem Alkohol. Das Faltenfilter wurde ausschließlich mit 66prozentigem Alkohol gewaschen. Um nun das Glykogen von etwaigen Verunreinigungen zu befreien, wurde der auf dem Blaubandfilter befindliche Niederschlag mittels eines Spatels in ein Becherglas gestrichen. Nachdem das Filter wieder auf den Trichter gebracht war, wurde das große Faltenfilter darüber befestigt und siedendes Wasser hineingegossen. Auf diese Weise wurden die in beiden Filtern befindlichen Glykogenreste in Lösung gebracht und liefen in das obengebrauchte Becherglas. Dann wurde die Lösung durch Glaswolle in ein Kölbchen von 100 ccm Inhalt filtriert und vorsichtig mit soviel Salzsäure von 1,19 spez. Gew. versetzt, bis eine Ausscheidung feinster Flöckchen begann. War diese beendet, wurde das Kölbchen bis zur Marke aufgefüllt und der Inhalt durch ein angefeuchtetes Blaubandfilter filtriert.

Der Glykogengehalt der sich ergebenden, meist völlig farblosen Lösung wurde auf dem Wege der Titration bestimmt.

Zu diesem Zweck wurden 90 ccm der Flüssigkeit mit 5 ccm Salzsäure von 1,19 spez. Gew. in einem 100 ccm Kölbchen 3 Stunden lang erhitzt, abgekühlt und mit 60prozentiger Kalilauge neutralisiert. Dann wurde bis zur Marke aufgefüllt und durch ein Blaubandfilter filtriert, um die letzten Farbstoff-Flöckchen zu entfernen. Auf diese Weise waren $^9/_{10}$ des in 100 ccm gelösten Glykogens invertiert.

Das Verhältnis zwischen Glykogen und Dextrose wird durch die von Nerking gefundene Formel festgelegt: Glykogen = Dextrose × 0,927. Die Bestimmung des in der oben angegebenen Lösung enthaltenen Zuckers erfolgte nach der Methode von Fehling; zur genaueren Erkennung der völligen Entfärbung wurde die Ferrocyankaliprobe verwandt. Mit Hilfe der Nerkingschen Gleichung ließ sich jetzt der Glykogengehalt der Lösung und mithin auch der des ganzen zu untersuchenden Gewebes bestimmen.

Der Wert der Pflügerschen Methode liegt nicht so sehr in den absoluten, erhaltbaren Werten, denn diese haben infolge der der Methode anhaftenden Ungenauigkeit — es ist mit einer Fehlergrenze von etwa 10% zu rechnen — nur bedingte Gültigkeit. Er besteht vielmehr darin, relative, vergleichbare Zahlen zu schaffen, aus deren Verschiedenheit gewisse Rückschlüsse über die Funktion der Placenta in den einzelnen Entwicklungsstadien möglich sind.

Es wurden im ganzen 23 Placenten und 17 Lebern untersucht.

Von den Placenten, die zunächst behandelt werden sollen, gehörten 10 den Monaten 3—8 an, die restlichen stammten sämtlich aus dem 10. Monat. Da sie gesondert zu betrachten sind, sollen zunächst die Glykogenwerte der Placenten 1—10 gegeben werden.

Tabelle I.

Nr.	Gesamtgewicht:		g % Glykogen	Mens	Bemerkung
1.	22	16,5	0,7600	III	Interruptio
2.	30	45	0,0880	IV	Interruptio wegen Pulmo
3.	41	123	0,0520	IV/V	Verdacht auf krim. Abort 2 Tage Blutung, Fieber
4.	42	123	unter 0,0510	IV/V	Verdacht auf krim. Abort 4 Tage Blutung, Fieber
5.	36	200	0,0965	V/VI	Plac. präv. Sect. vag. vor Op. 10 ccm Dextr. intraven.
6.	10	120	0,1400	VI	
7.	15	120	0,1500	VI/VII	
8.	7	390	unter 0,1250	VII	
9.	29	330	0,0275	VII	Wehen 30 Min. Frucht tot
10.	37	299	unter 0,0510	VIII	

Die Spalte 2 der angeführten Tabelle enthält das Gesamtgewicht der betreffenden Placenta; die Spalte 3 gibt den Gehalt an Glykogen in g%, Spalte 4 bezeichnet den Graviditätsmonat. In der Spalte 5 werden die Ursachen des Abortes angegeben; enthalten die einzelnen Fälle keine Bemerkung, so war eine unmittelbare Ursache des Abortes weder zu erkennen noch zu erfahren.

Während die Werte der Fälle 2 bis 10 etwa zwischen 0,05 und 0,15 g% schwanken, ergibt Fall 1 den auffallend hohen Glykogengehalt von 0,76 g%. Leider war unter dem zur Verfügung stehenden Material kein weiterer Abort aus dem dritten Monat, so daß eine Nachprüfung dieses Wertes nicht angestellt werden konnte. Immerhin ist der Unterschied zwischen diesem Wert und denjenigen der Monate 4 bis 8 so erheblich, daß unter gewissen Vorbehalten einige Rückschlüsse gemacht werden können.

Von den angeführten Autoren stellte schon Claude Bernard die Theorie auf, daß in der ersten Zeit der fötalen Entwicklung die Placenta die Glykogenproduktion für die Frucht übernimmt bis zu dem Augenblick, in dem die fötale Leber ihre Tätigkeit beginnt. Auch Gierke fand einen abnehmenden Glykogengehalt mit zunehmendem Alter der Schwangerschaft, dasselbe sah Moskatti; Drießen schließt aus seinen Untersuchungen, daß beim Menschen ein Glykogenschwund der Placenta vor der Hälfte der Schwangerschaft eintritt, die maximale Speicherung sah er zwischen der dritten und achten Woche. Flesch fand in jungen Placenten viel Glykogen, mit dem Schwund der Langhans-Zellen nahm auch der Glykogengehalt der Placenta ab. Zu gleichen Ergebnissen kommen auch Clogue und Pichon. Vergleichen wir die Angaben der erwähnten Autoren mit den von uns gefundenen Zahlen, so finden wir darin eine Bestätigung. Der Durchschnittsglykogengehalt der Placenten des achten Monats betrug 0,0867 g%. Das stellt gegen-

über den 0,76 g% des dritten Monats eine auffallende Abnahme dar, die noch stärker in Erscheinung tritt, wenn wir den Durchschnittsglykogengehalt der Fälle 11—15 hinzunehmen, der 0,062 g% beträgt. Wir können also die Angaben derjenigen Untersucher, die vom dritten Monat an eine mit dem Alter der Gravidität zunehmende Abnahme des Glykogengehaltes der Placenta feststellen, bestätigen. Hingewiesen sei noch auf Fall 5 der Tabelle 1. Die Patientin erhielt vor der Operation 10 ccm Dextrose intravenös. Trotzdem unterscheidet sich der gefundene Wert nicht wesentlich von der angegebenen Durchschnittszahl. (Siehe auch weiter unten.)

Tabelle II.

Nr.	Gesamt-gewicht:		g % Glykogen	Mens	Bemerkung
11.	8a	—	0,095	X	normale ausgetr. Placenta
12.	13	550	0,055	X	normale ausgetr. Placenta
13.	20	530	unter 0,046	X	normale ausgetr. Placenta
14.	39	620	0,059	X	normale ausgetr. Placenta
15.	40	610	0,055	X	normale ausgetr. Placenta

Die Tabelle II enthält die Glykogenwerte von 5 unmittelbar nach der Geburt untersuchten, normalen, ausgetragenen Placenten. Sie ergeben einen Durchschnittsglykogengehalt von 0,062 g%. Kramer erhielt bei 3 angestellten Untersuchungen den höheren Wert von 0,1%. Die von Ballerini gefundenen Werte schwankten zwischen 0,615 g% und 0,106 g%. Jedoch sind die Unterschiede der angeführten Zahlen nicht so erheblich, daß man unter Berücksichtigung der den Methoden anhaftenden Ungenauigkeiten und der biologischen Schwankungen der Placentarbestandteile sie als einander widersprechend auffassen könnte.

Tabelle III.

Nr.	Gesamt-gewicht:		g % Glykogen	Mens	Bemerkung
16.	8	490	0,0537	X	50 g Dextrose p. os letzte Gabe 30' a. partum.
17.	12	680	0,0640	X	100 g Dextrose p. o. 10 g intravenös letzte Gabe 20' a. p.
18.	31	900	0,0550	X	180 g Dextrose p. os
19.	14a	550	0,0860	X	200 g Dextrose p. os 20 g intravenös letzte Gabe 1 h a. p.
20.	14	610	unter 0,0540	X	220 g Dextrose p. os letzte Gabe 20' a. p.
21.	19	—	0,0770	X	480 g Dextrose p. os letzte Gabe 1 U. a. p.
22.	32	720	0,0760	X	660 g Dextrose p. os
23.	21	910	0,0950	X	940 g Dextrose p. os letzte Gabe 30' a. p.

Die in der Tabelle III aufgeführten Zahlen enthalten die Werte der Fälle 16 bis 23, bei denen durch orale Dextrosegaben oder intravenöse Injektionen eine mütterliche Hyperglykämie erzeugt wurde. Oral wurde der Zucker in halbstündigen Dosen von je 20 g gegeben. Vergleichen wir die Werte der Tabelle III mit den in Tabelle II enthaltenen Zahlen, so läßt sich trotz der teilweise sehr erheblichen Zuckergaben eine entsprechende Erhöhung der placentaren Glykogenwerte nicht feststellen. Während der Durchschnittswert der in der Tabelle II aufgeführten Fälle 0,062 g% beträgt, erhalten wir aus der Tabelle III einen solchen von 0,070 g%. Dieser Unterschied wird durch die bereits erwähnte Ungenauigkeit der verwandten Methode und durch die Schwankungen der Placentarbestandteile vollauf erklärt. Es läßt sich also mit Sicherheit ein auf Grund einer mütterlichen Hyperglykämie erfolgender Glykogenanbau der Placenta ablehnen.

Tabelle IVa.

Nr.	Gesamt-gewicht:	g % Glykogen	Mens	Bemerkung
1.	30	5,5 0,6400	IV	Interruptio wegen Pulmo
2.	33	7,2 unter 0,6500	IV	spontan!
3.	41	16,5 unter 0,0927	IV/V	krim. febr. Abort. Pat. blutete 2 Tage
4.	42	12,0 unter 0,0927	IV/V	krim. febr.Abort. Pat. blutete 4 Tage
5.	36	40,5 1,0200	V/VI	Plac. präv. Sect. v. d. Op. 10ccm Dextrose intravenös.
6.	10	21 1,0940	VI	spontan!
7.	9	42 3,3700	VI	fieberhafter Abort
8.	15	32 3,4000	VI/VII	spontan!
9.	28	92 0,4600	VI/VII	vor der Geburt abgestorben
10.	7	45 1,1600	VII	spontan!
11.	29	60 0,8500	VII	30' post partum abgestorben
12.	17	60 2,7000	VII	10 g Dextrose per os, 1 h 10' vor der Geburt
13.	11	33 0,0500	VII/VIII	5 Tage gelebt, sehr elender Zustand
14.	37	80 0,1029	VIII/IX	Sectio in mortua
15.	34	55 0,2580	IX	lebte einige Tage, sehr elender Zustand
16.	35	190 0,031	X	5—7 Std. vor Sectio caes. abgestorben
17.	38	23 unter 0,206	X	lebte 2 Tage, sehr elender Zustand.

In der Tabelle IVa werden die Werte der insgesamt 17 untersuchten Lebern aufgeführt. Sie gehörten dem 4. bis 10. Monat an. Die Ausdeutung der gefundenen Zahlen begegnet insofern großen Schwierigkeiten, als sich naturgemäß genauere Angaben über die Schädlichkeiten, denen der Fetus während seines intranterinen Daseins ausgesetzt war, und über die Ursachen, die zum Abort bezw. zur Frühgeburt führten, nicht machen lassen. Es darf wohl als gewiß angenommen werden, daß diese Faktoren nicht ohne Einfluß auf den Glykogengehalt

der fötalen Leber geblieben sind. Daher erscheint es angebracht, solche Fälle von der Verwertung auszuschließen, bei denen vor der Geburt Ernährungsstörungen, das fötale System beeinflussende Erkrankungen der Mutter, nach der Geburt Lebensschwäche verbunden mit ungenügender Nahrungsaufnahme zu einer Verminderung des fötalen bezw. kindlichen Leberglykogens geführt haben. Diese Fälle sind in den Tabellen IVc bis e zusammengefaßt und von der Verwertung ausgeschlossen worden.

Tabelle IVc.

Nr.	Gesamtgewicht:		g % Glykogen	Mens	Bemerkung
3.	41	16,5	unter 0,0927	IV/V	krim. febr. Abort, Pat. blutete 2 Tage
4.	42	12,0	unter 0,0927	IV/V	krim. febr. Abort, Pat. blutete 4 Tage
14.	37	80	0,1029	VIII/IX	Sectio in mortua (Pneumonie)

Die Tabelle IVc umfaßt 2 Fälle eines wahrscheinlich kriminellen, febrilen Abortes, bei denen die Patientinnen 2 bezw. 4 Tage bluteten. Der Glykogenschwund der fötalen Leber resultiert hier aus einer durch die teilweise Ablösung der Placenta erfolgten Ernährungsstörung. Weiterhin sei hier Fall 14 genannt, wo die im VIII/IX Monat Schwangere an einer Pneumonie erkrankte, die zum Tode führte. Es wurde eine Sectio in mortua gemacht. Vielleicht darf hier die hochfieberhafte Erkrankung der Mutter mit dem dadurch bedingten gesteigerten Umsatz für den geringen fötalen Leberglykogenwert verantwortlich gemacht werden.

Tabelle IVd.

Nr.	Gesamtgewicht:		g % Glykogen	Mens	Bemerkung
13.	11	33	unter 0,0500	VII/VIII	5 Tage gelebt, sehr elender Zustand
15.	34	55	0,2580	IX	lebte einige Tage, sehr elender Zustand
17.	38	23	unter 0,2060	X	lebte einige Tage, sehr elender Zustand

In der Tabelle IVd werden die Fälle aufgeführt, die nach der Geburt kürzere oder längere Zeit gelebt haben. Der sehr elende Zustand und die Lebensschwäche verhinderten eine intensive Nahrungsaufnahme und Verwertung, so daß der Energiebedarf aus den mitgebrachten Vorräten, d. h. also in erster Linie aus dem Glykogenvorrat der Leber gedeckt werden mußte.

Tabelle IVe.

Nr.	Gesamt-gewicht:		g % Glykogen	Mens	Bemerkung
9.	28	92	0,4600	VI/VII	vor der Geburt abgestorben
16.	35	190	0,0510	X	5—7 Std. vor Sect. caes. abgestorben

Nicht zur Beurteilung gelangen sollen ferner die unter IVe zusammengestellten beiden Fälle, in denen die Föten bereits vor der Geburt abgestorben waren.

Tabelle IVb.

Nr.	Gesamt-gewicht:		g % Glykogen	Mens	Bemerkung
1.	30	5,5	0,6400	IV	Interruptio wegen Pulmo
2.	33	7,2	unter 0,6500	IV	spontan
5.	36	40,5	1,0200	V/VI	Plac. präv. Sect. v. d. Op. 10 ccm Dextrose intravenös.
6.	10	21	1,0940	VI	spontan!
7.	9	42	3,3700	VI	fieberhafter Abort
8.	15	32	3,4000	VI/VII	spontan!
10.	7	45	1,1600	VII	spontan!
11.	29	60	0,8500	VII	30' post partum abgestorben
12.	17	60	2,7000	VII	10 g Dextrose per os, 1 Std. 10' vor der Geburt

Es bleiben also zur Beurteilung die in Tabelle IVb aufgeführten Fälle zurück. Hier betrug die höchste gefundene Zahl 3,4 g%. Aus den Werten geht hervor, daß mit dem zunehmenden Alter der Gravidität eine Erhöhung des Glykogengehaltes der fötalen Leber angenommen werden darf. Eine Ausnahme macht nur Fall 11, hier war eine unmittelbare Ursache für den geringen Glykogengehalt der Leber nicht zu erfahren. Es erscheint jedoch außerordentlich schwierig, genauere, vergleichbare Werte zu erhalten, da die Faktoren, die zum Abort und zum Absterben der Frucht führen, und ihr Einfluß auf den Glykogengehalt der fötalen Leber, sich der exakten Untersuchung entziehen.

Wenn wir die gefundenen Placentar- und Leberwerte miteinander vergleichen, so erhebt sich die Frage: „Speichert die Mutter Zuckerstoffe in der Placenta auf, die das Kind nach Bedarf dieser entnimmt, oder aber diffundieren die Zuckerstoffe aus dem Mutterblut durch die Zottenwand in den kindlichen Blutkreislauf hinein?“ und da ergeben unsere Untersuchungen doch ganz eindeutig für die reife Placenta einen minimalen Glykogenwert, der sich auf einer fast konstanten Höhe hält. Hätte die Placenta einen aktiv regulierenden Faktor, so müßte man — abgesehen von einer größeren Verschiedenheit untereinander — doch quantitativ eine gewisse Depotbildung nachweisen. Aber nirgendwo ist das der Fall, auch ein wesentlicher

Unterschied zwischen fötaler und materner Seite in der Placenta ließ sich bei mehrfach angestellten Untersuchungen nicht feststellen. Ganz besonders eindeutig erscheinen uns die Werte der Tabelle III. Man sollte doch erwarten, daß bei enormer Dextroseverfütterung vor der Geburt der Glykogengehalt der Placenta beeinflußbar sei. Sieht man doch deutlich, wie aus den Untersuchungen von Runge und Hartmann hervorgeht, ein typisches Ansteigen der Blutzuckerkurve. Bei aktiv regulierender Funktion der Zottenepithelien müßte jegliche Beeinflussung des fötalen Blutzuckergehaltes natürlich ausbleiben. Das ist nun aber nicht der Fall, wie ganz eindeutig in der Runge-Hartmann'schen Untersuchungsreihe festgestellt ist. Ganz automatisch steigt mit der Zunahme des mütterlichen Blutzuckers auch die kindliche Blutzuckerkurve an, wenn der Kurvenlauf vielleicht auch etwas protahierter erscheint.

Dieses außerordentlich bedeutsame Ergebnis der Runge'schen Untersuchungen wird also weitgehend gestützt durch obige Resultate:

Der Glykogengehalt der Placenta ist minimal und unbeeinflußbar durch Zuckerverfütterung. Es sprechen diese Verhältnisse also klar für eine einfache Diffusion.

Hier ist nun mit Recht der Einwurf zu machen, daß bei dem Fehlen eines regulierenden Zwischengliedes zwischen mütterlicher und fötaler Blutbahn völlige Niveaugleicheit im Blutzuckerspiegel von Mutter und Kind verlangt werden muß. Diese Niveaugleichheit besteht de facto nicht, denn in immer wiederkehrender Regelmäßigkeit zeigt sich ein niedrigerer Blutzuckerspiegel beim Föten. Gerade diese Tatsache hat man ja im wesentlichen als Hauptbeweis für die regulatorische Wirkung der Placenta angeführt. Für diese Niveaudifferenz zwischem mütterlichem und kindlichem Blutzuckerspiegel gibt es mehrere Erklärungen. Einmal ist ja — wie Runge betont — die Glukose ein Anelektrolyt und diffundiert als solcher wesentlich langsamer. Da ja doch tatsächlich das Zottenepithel als Diffusionsmembran zwischengeschaltet ist, liegt darin allein schon eine Erklärung. Natürlich könnte es an sich bei dieser Vorstellung auch allmählich zu einer Niveauausgleichung kommen. Aber da kommt noch ein zweiter Faktor hinzu, der nach unserer Meinung eine eminente Rolle spielt: die Eigensteuerung des Kohlehydrathaushaltes im reifen oder reifenden Föten durch die fötale Leber. Wie einleitend betont worden ist, ist von anderen Autoren, insbesondere von amerikanischer Seite, für die ersten Fötalmonate bei relativem Glykogenreichtum der Placenta die Glykogenarmut der Leber betont worden. Hierin tritt offenbar im Laufe des vierten, spätestens des fünften Monats ein grundlegender Umschwung ein. Die fötale Leber kommt langsam in Funktion, sie bemächtigt sich der Kohlehydrate im fötalen Blut, speichert sie in Form von Glykogen in

sich auf. Die Organentwicklung beim Föten erreicht zu diesem Zeitpunkt nach experimentellen Untersuchungen tatsächlich schon einen Grad, der sie vergleichbar macht mit der Organfunktion ausgetragener, reifer Früchte. Auch in unseren Untersuchungen ist ja im Fall 30 Tabelle IV die fast 10fache Glykogenmenge in der Placenta einer Schwangerschaft im Anfang des vierten Monats gegenüber der des 10. Monats erstaunlich. Dieses Einzelergebnis steht im völligen Einklang mit den Resultaten anderer Untersucher. Deshalb glauben wir eben, daß die durch Diffusion in den fötalen Kreislauf kommende Zuckermenge als Glykogen in der fötalen Leber gespeichert wird und von hieraus dann nach Bedarf als Energiequelle für den wachsenden fötalen Organismus in Frage kommt. Diese Vorstellung, die völlig zwanglos die Niveaudifferenz im Blutzuckerspiegel zwischen Mutter und Föt erklärt, wird ja durch unsere Ergebnisse insofern wesentlich gestützt, daß tatsächlich die Leber des reifenden oder reifen Föten, sofern er organgesund ist, erhebliche Mengen von Glykogen enthält.

Wir glauben also, daß eine aktive regulatorische Tätigkeit in bezug auf Kohlehydrate der Placenta zumindest in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft nicht in Frage kommt. Weitere Untersuchungen müßten die Frage klären, ob in den ersten Schwangerschaftsmonaten die Rolle der Placenta eine andere ist. Es müßte also die Vorstellung bewiesen werden, daß die Placenta eine Art Ersatzleber darstellt, also aktive Funktion hat, die dann automatisch von der sich auswachsenden fötalen Leber übernommen wird.

Zusammenfassend läßt sich also folgendes sagen:

1. Die reife Placenta enthält eine gleichbleibende Glykogenmenge von ca. 0,1 g%. Diese Menge bleibt unbeeinflußt durch eine alimentäre Hyperglykämie.
2. Die Leber des reifen oder reifenden organgesunden Föten enthält große Glykogenmengen, bis zu 3,4 g%.
3. In Bestätigung früherer Untersuchungen nimmt im Laufe der Fötalentwicklung der Glykogengehalt der Placenta ab, der der fötalen Leber zu. Die Funktionsgrenze scheint im vierten Monat zu liegen. Von da ab übernimmt die Fötalleber die Steuerung des fötalen Kohlehydrathaushaltes.

Hingewiesen sei noch auf die in der Tabelle V enthaltene graphische Darstellung der erhaltenen Placentar- und Leberglykogenwerte, in der die Gegensätzlichkeit der gefundenen Zahlen klar zum Ausdruck kommt.

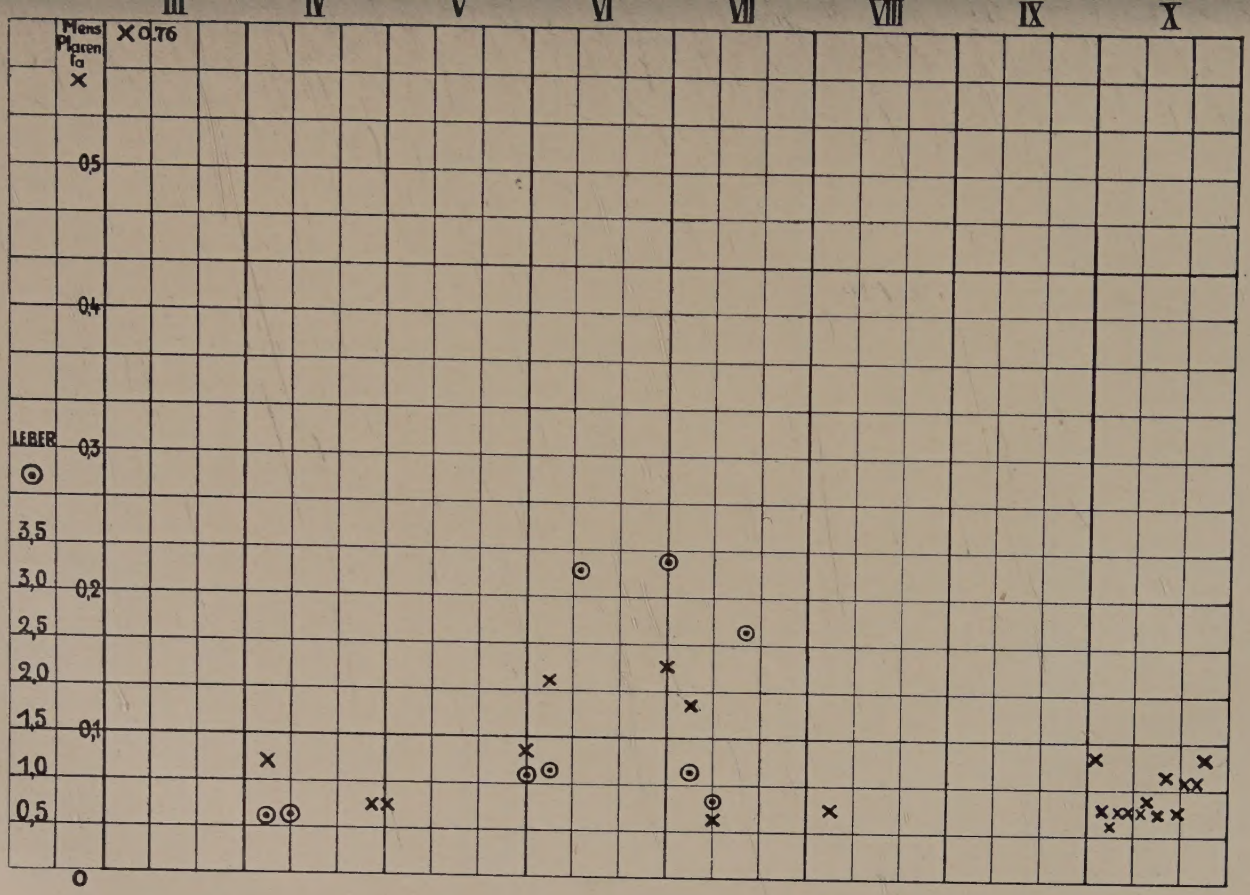
Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich nicht verfehlen, Herrn Professor Dr. Schröder für die gütige Überlassung des Materials und der Hilfsmittel verbindlichst zu danken. Des weiteren danke ich Herrn Privatdozenten Dr. Keßler für das zur Verfügung gestellte Thema sowie für die liebenswürdige Einarbeitung und steten Rat.

Literatur.

1. Kramer, A.: Der Glykogengehalt der Organe. Pflügersarch. 96.
2. derselbe: Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. Zeitschrift f. Biol. Bd. 24, 1888.
3. Langhans, Th.: Über Glykogen in pathologischen Neubildungen und in den menschlichen Eihäuten. Virchows Arch. 1890, Bd. 120, 28.
4. Gierke, E.: Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Ziegl. Beitr. Bd. 37, 502.
5. Moskatti: Das Glykogen in der menschlichen Placenta. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, 53, 386.
6. Opocher: Untersuchungen über Glykogen der Placenta. Ref. Frommels Iber. Geburtsh. 1907, 464.
7. Drießen: Über Glykogen in der Placenta, 1907, Arch. f. Gyn. 82, 278.
8. Ballerini: Chemische Untersuchungen über den Glykogengehalt der Placenta. Ref. Frommels Iber. Geburtsh. 1907, 477.
9. Flesch: Glykogen in der Placenta. Monatssch. f. Geburtsh. 34, 21.
10. Aschheim: Über den Glykogengehalt der Uterusschleimhaut. Zentralbl. f. Gyn. 1915, 65.
11. Dietrich: Anatomie und Physiologie des Fetus und der Placenta Halban-Seitz, Bd. 6, 1925.
12. Dellepiane: Über die Funktion der Placenta. Ref. Ber. Gyn. 11, 401.
13. Guggesberg: Normale und pathologische Physiologie der Placenta. Ref. Ber. Gyn. 9, 624.
14. Clogue u. Pichon: Der Glykogengehalt der fötalen Leber und der Placenta. Rev. mens., gyn. et obstétr. 1924, 41.
15. Hayashi, S.: Über den Zuckerabbau in der menschlichen Placenta und seine Beeinflussung durch Hormone. Biochem. Zeitschrift, Bd. 196, Heft 4—6.
16. Cahane, M.: Der Einfluß der Schwangerschaft auf den Glykogengehalt der Leber. C. r. Soc. Biol. Paris, 100, 924, 1929.
17. Runge u. Hartmann: Untersuchungen über die Durchlässigkeit der menschlichen Placenta für Glukose. Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäk. 96, 1929.

Lebenslauf.

Ich, Eberhard Heinrich Friedrich Johann Rabe, wurde am 4. Juli 1906 in Wilhelmshaven als Sohn des Kaufmanns Johannes Rabe geboren. Ich besuchte zunächst 3 Jahre die Fräulein-Marien-Schule zu Rüstringen (Oldenburg) und trat dann in die Sexta des Staatlichen Reform-Realgymnasiums dortselbst über, wo ich zu Ostern 1925 die Reifeprüfung bestand. Nach einem Studium von 5 Semestern an den Universitäten zu Tübingen, Göttingen und Rostock bestand ich im August 1927 die ärztliche Vorprüfung in Rostock. Meine klinischen Semester verbrachte ich an den Universitäten zu Göttingen, Tübingen und Kiel, wo ich mich im Frühjahr 1930 dem medizinischen Staatsexamen zu unterziehen gedenke.


III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
Mens
Placen
ta
× 0.76
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
LEBER
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0